



TITLE:

脳血管攣縮の発生形状と成因に関する実験的研究

AUTHOR(S):

青木, 広市

CITATION:

青木, 広市. 脳血管攣縮の発生形状と成因に関する実験的研究. 日本外科宝函 1978, 47(1): 54-67

ISSUE DATE:

1978-01-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208250>

RIGHT:

脳血管攣縮の発生形状と成因に関する実験的研究

新潟大学 脳研究所 脳神経外科部門 (主任：植木幸明教授)

青 木 広 市

〔原稿受付：昭和52年10月11日〕

Experimental Study on Distribution and Nature of Cerebral Arterial Spasm in Subarachnoid Hemorrhage

KOICHI AOKI

Division of Neurosurgery, Institute of Brain Research, Niigata University
(Director : Prof. Dr. KŌMEI UEKI)

This study presents the relationship between time-course and initiating factors of spasms following subarachnoid hemorrhage in the dog.

Spasm of the basilar artery was produced by subarachnoid injection of autogenous arterial blood through the chiasmatic cistern. Ninety-eight dogs were divided into 4 groups according to the amount of injected blood. Angiographical technique was used to observe time-course of spasm. Serotonin and prostaglandin $F_{2\alpha}$ concentrations in cerebrospinal fluid were sequentially examined for 3 weeks following subarachnoid injection of blood with spectrophotofluorometric method and radioimmuno assay technique respectively. The subarachnoid clot around the basilar artery and appearance of cerebrospinal fluid were observed in autopsy.

Angiographically, diffuse spasm of the basilar artery was demonstrated immediately after subarachnoid injection of blood in all experimental animals, but the duration and intensity of spasm were variable. The angiographical variation in development of spasm was typed as follows. Type A : moderate or marked spasm progressively became worse within first several days, and continuously persisted over 2 weeks. Type B : moderate spasm disappeared within 1 week. In this type, biphasic response of spasm made a frequent appearance. Type C : mild or moderate spasm disappeared within 24 hours. These types of spasm variable A to C tended to be correlated with increasing amount of injected blood and higher concentration of serotonin in cerebrospinal fluid, but were not correlated with prostaglandin $F_{2\alpha}$. The result of this study suggests that damage of the

Key words : Subarachnoid hemorrhage, Cerebral vasospasm, Serotonin, Prostaglandin
Present address : Department of Neurosurgery, Brain Research Institute, Niigata University,
Niigata, 951, Japan.

arterial wall produced by bleeding mechanical trauma and high level of serotonin in cerebrospinal fluid could certainly be important in the pathogenesis of spasm following subarachnoid hemorrhage.

I. は じ め に

従来、脳血管攣縮 (spasm) とは、ある病態下で脳血管に起る生体反応の1つと考えられ、生理的範囲を越えた長い期間持続される脳血管の極度の狭細化現象と定義されており²⁷⁾³⁵⁾、一般に血管収縮とは異った概念で理解されている。また spasm なる表現は、臨床的にはクモ膜下出血 (SAH) 時の脳血管撮影において脳主幹動脈に狭細像を認めた時や、SAH 後の経過中で神経症状の増悪がみられた時などに用いられるが、実験的には直视下の脳血管が種々の刺激に対し狭細化を呈する場合などにも使用されている。しかし、これらの spasm は、動脈内腔の狭細→血流動態の障害→脳組織の浮腫、梗塞発生という一連の病態を発生する点で同義に解釈される。

臨床的、ならびに実験的に spasm が注目され始めたのは、1951年 Ecker⁸⁾らが、脳動脈瘤破裂症例に繰返し行った脳血管撮影上、spasm の発生と消退を証明して以来であるが、それ以前では1925年 Florey¹¹⁾は、種々の刺激に対して表在性脳血管が収縮することを観察し、1942年 Echlin⁵⁾は、Florey の実験結果をさらに発展させ、脳底部の主幹動脈にも spasm が発生することと、spasm によって脳組織に乏血性変化が惹起されることを報告している。近年では血管撮影の発達に伴い脳動脈の変化を容易に観察できるようになったため、臨床的には、SAH²⁶⁾、頭部外傷⁴²⁾、髄膜炎¹²⁾など各種の頭蓋内疾患において spasm の発生が証明されており、なかでも spasm は SAH 時に多発し、神経症状の増悪をもたらす、予後を重篤にする因子として注目されるに至った⁴⁾²⁶⁾²⁹⁾³¹⁾³³⁾。また SAH に伴って発生する spasm の形状には種々のものがみられ、SAH 後の経過で複雑に変化することが知られているが、その臨床的意義についても様々な角度から検討されている²³⁾²⁶⁾³¹⁾。しかし、spasm が複雑な形状変化を示す事実は、それだけ spasm に対する理解を複雑にし、発生機序や治療法を考える上で難解なものにしている原因の1つとも考えられることから、本実験においては、spasm の発生形状とその原因を明確にすることによって、発生機序解明への

手懸りを求めようと考えた。すなわち、spasm の発生形状は SAH の程度によってどのような態度をとるかを調べる目的で、出血量の異なる SAH 犬を作製し、各々のモデルにおいて脳血管撮影上から spasm の推移を詳細に観察した。同時に spasm の発生に関与する因子として、髄液の血性度、髄液内の serotonin 含有量および prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PG \cdot F_{2\alpha}$) 含有量、脳底動脈周囲に存在する凝血塊などの推移を経時的に検討した。さらに spasm の形状と夫々の因子の経時的推移を対比させて検討して得た結果をもとに、spasm の発生機序に関する若干の考察を行った。

II. 実 験 方 法

実験には体重 8~15 Kg の雑種成犬108匹を使用した。麻酔は pentobarbital sodium 30~50 mg/kg の静脈注射を用い、実験経過によっては持続的に確保してある静脈路から、pentobarbital sodium を適時追加投与した。ほとんどの実験は気管内挿管後に自発呼吸下で行ったが、顕著な呼吸抑制を呈した時にのみ人工呼吸器を使用した。

1. SAH に関する実験

SAH の作製には、犬の眼窩下縁内側部を21 gauge 針で穿刺し視神経管から視交叉槽に達した後、水様髄液が流出する位置で自家動脈血液を注入した (Fig. 1)。血液の注入速度は、呼吸、脈拍の変化に応じて加減したが、通常5 ml 以上の血液を注入する場合には呼吸抑制が顕著になるため、1ml/min の速度で注入した。以上の操作によって作製した SAH 犬を注入血液量に従って次の4群に分類した。すなわち、自家動脈血液を、

I 群 (25匹) : 2ml 注入。

II 群 (37匹) : 5ml 注入。

III 群 (31匹) : 10ml 注入。

IV 群 (10匹) : 15ml 注入。

(但し、血液注入前に視交叉槽内で穿刺針によって出血を起したものと、血液注入時に死亡した実験例はすべて除外してある。)

spasm の発生とその推移は、椎骨動脈に挿入した

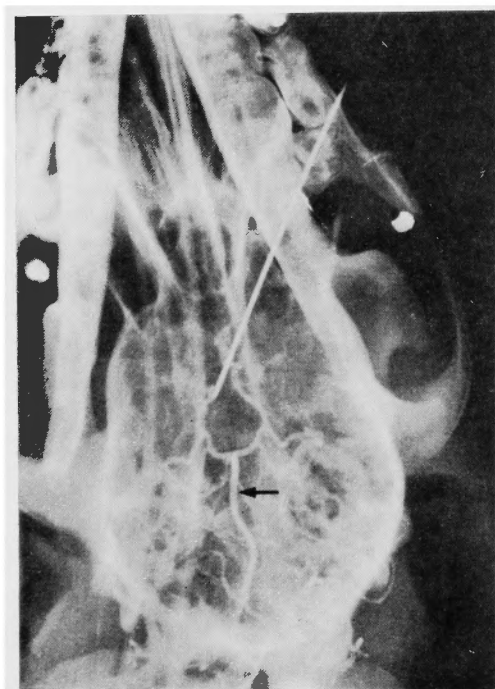


Fig. 1. Photograph showing position of needle used for injection of blood into the chiasmatic cistern of dog. Arrow indicates the sites of measurement of vessel diameter.

catheter から造影剤を用手的に注入して脳血管撮影を施行し、経時的に観察した。撮影時期は、血液注入前、注入後10～30分、1時間、2時間、3時間、6時間、12時間、24時間、3日、7日、14日、21日、の時点に予め限定し、夫々の実験例の観察期間に応じて経時的に撮影した。

spasm の発生の有無の判定には film 上の脳底動脈径の計測値を用い、30%以上の狭細像を認めた場合に spasm (+) と判定した。血管径の計測には、film 上で脳底動脈上端部の 1 cm 下部までの範囲から 1ヶ所を計測点として選び、拡大鏡下にノギスを用いて直接計測した。各々の計測値については、血液注入前の計測値と比較して変化率を算出した。

一定期間観察した後、項部を切開して後頭下を露出させ、大槽から穿刺針で髄液を採取し、その外観で髄液の血性度を判定した。さらに、この髄液を用いて、serotonin、および $PG \cdot F_{2\alpha}$ の含有量を測定した。serotonin は spectrophotofluorometry 法³⁾で、 $PG \cdot$

$F_{2\alpha}$ は radioimmuno assay 法¹³⁾で測定した。但し、両物質の測定は各々の実験例において1回のみ行い、髄液採取時に出血させた場合には除外した。また serotonin については I～IV 群で測定したが、 $PG \cdot F_{2\alpha}$ は II 群においてのみ測定した。

髄液を採取後、直ちに開胸して大動脈を結紮し、血管撮影用に椎骨動脈へ挿入してある catheter から 4% paraform aldehyde 溶液 200～500ml を注入し、脳を灌流固定した。固定終了後に開頭し、脳底動脈とその周囲の凝血塊をつけたまま大脳から頸髄までの脳を摘出し、凝血塊の広がりや厚さを観察した。

2. Serotonin, $PG \cdot F_{2\alpha}$ に関するクモ膜下腔内投与実験

serotonin, $PG \cdot F_{2\alpha}$ に対する脳底動脈の反応態度を血管撮影上から検討する目的で以下の実験を行った。実験には両物質について成犬 6 匹を使用した。麻酔下で視交叉槽へ、serotonin、または $PG \cdot F_{2\alpha}$ の髄液溶解液 2 ml を 10^{-3} ～ 10^{-4} μ g/ml の範囲で低濃度のものから順次投与し、脳底動脈径の変化を血管撮影で観察した。血管径の変化については、film 上で脳底動脈径を計測し、各々の計測値を投与前の動脈径の計測値と比較して変化率を算出し、この変化率をもとに判定した。さらに、両物質の投与濃度ごとに動脈径の変化率の平均値を求め、両物質に対する脳底動脈の反応曲線を作製した。

Ⅲ. 実験結果

1. 脳底動脈径の変化

クモ膜下腔へ自家血液を注入後、脳底動脈の内腔狭細は注入血液量の多寡に拘らず全実験例で観察され、この内腔狭細の程度と推移は、個々の実験例では多少の相異がみられたが、各々の群の撮影時期ごとに狭細率の平均値を算出して比較してみると (table 1), 注入血液量に従ってほぼ一定の傾向が示された (Fig. 2)。すなわち、血液注入直後および 1 時間以内では、注入血液量が多い群ほど強度で持続時間の長い内腔狭細がみられ、1～2 時間後には、I・II 群の脳底動脈径は血液注入前の値までほぼ回復するものが見立ったのに対し、III・IV 群では不変のまま持続するものが多くみられた。3～6 時間後には、I・II 群の脳底動脈は再び内腔狭細を示したが、III・IV 群では内腔狭細の程度のさらに増強する傾向がみられた。しかし、IV 群の実験例は 6 時間後までに全て死亡した。24 時間後には、I 群の実験例で内腔狭細の回復傾向がみられ始め

Table 1. Sequential changes in basilar artery to subarachnoid injection of autogenous blood

Category		Mean Degree of Decreasing Rate of Vessels Diameter (%)										
		30 min	1 hr	2	3	6	12	24	3 days	7	14	21
Group I	\bar{X}	28.8%	9.7%	12.8%	22.5%	24.1%	23.3%	20.5%	14.1%	13.4%	7.9%	7.1%
	SD	7.2	9.3	10.0	13.5	11.0	14.3	11.0	10.9	10.1	5.4	5.8
	n	(n=27)	(24)	(21)	(16)	(14)	(9)	(11)	(7)	(7)	(5)	(3)
Group II	\bar{X}	31.1	19.6	18.7	23.8	33.6	32.9	34.0	24.4	22.5	16.4	10.0
	SD	8.3	8.0	8.2	11.5	12.7	13.4	12.0	10.7	11.8	11.1	5.9
	n	(35)	(27)	(23)	(23)	(19)	(8)	(15)	(10)	(8)	(7)	(4)
Group III	\bar{X}	34.1	30.2	26.4	28.9	37.6	39.3	41.3	41.6	38.1	31.6	21.6
	SD	7.0	9.7	9.5	11.6	7.6	11.1	8.9	10.7	14.8	12.3	10.2
	n	(26)	(19)	(15)	(15)	(12)	(8)	(10)	(8)	(6)	(5)	(4)
Group IV	\bar{X}	42.1	40.6	39.8	40.3	46.3	—	—	—	—	—	—
	SD	9.8	7.9	9.0	8.1	10.2	—	—	—	—	—	—
	n	(10)	(8)	(5)	(5)	(3)	—	—	—	—	—	—

Group I : subarachnoid injection of 2 ml blood in chiasmatic cistern ;

Group II : 5 ml blood ; Group III : 10ml blood ; Group IV : 15ml blood.

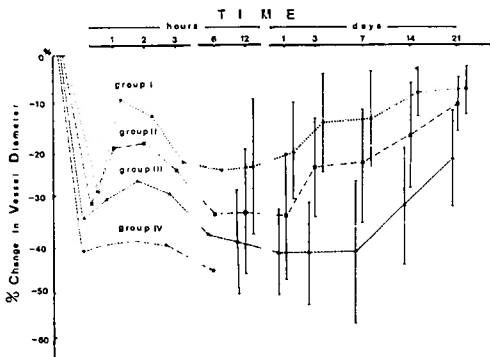


Fig. 2. Graph showing the time course of percent change in vessel diameter following four different injections of autogenous blood into chiasmatic cistern.

Group I : Injection of 2 ml blood.

Group II : 5 ml blood.

Group III : 10 ml blood.

Group IV : 15 ml blood.

Brackets=standard error of the mean.

たが、II・III群はこの時点でもなお増強傾向を示した。II・III群の内腔狭細に回復傾向が発現する時期は、II群で3～7日後、III群で14日後と考えられた。

2. Spasm の形状とその推移

血液注入後にみられた脳底動脈径の変化をその程度に従って、mild (狭細率30%以内)、moderate (30～60%)、marked (60%以上) の3段階に分類した³¹⁾。しかし、本実験においては30%以上の内腔狭細を呈し

た場合、すなわち moderate と marked の2段階のみを spasm (+) と規定し、この規定のもとにI～IV群における spasm の発生形状を検討したが、I・II群の実験例には marked に分類される spasm は認められず、III群で血液注入1～7日後の時点で2実験例がみられたにすぎない。すなわち、本実験のSAHに発生した spasm の程度は、moderate に分類されるものがほとんどであったと言える。

spasm の発生頻度については、I～IV群における血管撮影の時期ごとに百分率で発生頻度を表示し (table 2)、経時的推移として検討した。全体の発生頻度は40%であるが、注入血液量ごとに発生頻度をみると、I群20%、II群38%、III群64%であった。また、発生頻度の経時的推移をみると、何れの群においても24時間以内で最も高い頻度を示すが、その後は漸減傾向がみられ、21日後には9%まで減少した。さらに、注入血液量と経時的推移との両面から発生頻度を検討してみると、両者がSAH後の spasm 発生を予知させる重要な因子になっていることが明らかであった。すなわち、軽度のSAHと想定される群では短期間に発生頻度は減少するのに対し、重篤なSAHと想定される群では、漸減傾向を示してはいるが、比較的長い期間高頻度を維持し、たとえば7～14日後をみると、I群0%、III群60%で明らかな差異がみられた。さらに発生頻度の推移からは spasm の持続期間が推定され、高頻度の期間と spasm の持続時間とはほぼ一致していた。本実験にみられた spasm

Table 2. Incidence of spasm following subarachnoid injection of autogenous blood

Category	Incidence of spasm (spasm/N)											Total
	30 min	1 hr	2	3	6	12	24	3days	7	14	21	
Group I	29% (8/27)	4% (1/24)	4% (1/21)	31% (5/16)	42% (6/14)	44% (4/9)	36% (4/11)	14% (1/7)	0% (0/7)	0% (0/5)	0% (0/3)	20% (30/144)
Group II	51% (18/35)	14% (4/27)	13% (3/23)	39% (9/23)	68% (13/19)	62% (5/8)	53% (8/15)	40% (4/10)	37% (3/8)	16% (1/7)	0% (0/4)	38% (69/179)
Group III	69% (18/26)	57% (11/19)	46% (7/15)	60% (9/15)	83% (10/12)	75% (6/8)	80% (8/10)	75% (6/8)	66% (4/6)	60% (3/5)	25% (1/4)	64% (83/128)
Group IV	100% (10/10)	100% (8/8)	80% (4/5)	100% (5/5)	100% (3/3)	—	—	—	—	—	—	96% (30/31)
Total	50% [55] (44/88) [54]/[98]	22% [30] (16/70) [24]/[78]	18% [23] (11/59) [15]/[64]	42% [47] (23/54) [28]/[59]	64% [66] (29/45) [32]/[48]	60%	58%	44%	33%	23%	9%	40% [44] (182/451) [212]/[482]

[] includes Group IV.

の持続期間は、I群1～3日、II群7～14日、III群14～21日と考えられた。

一方、各々の実験例で spasm の経時的推移をみると、SAH 1～2時間以内の early spasm と3～6時間以後に発生する late spasm のいわゆる二相性変化²⁾を過半数に観察できたが、二相性変化を示さない場合も多く、実験例ごとに多少の相異がみられた。しかし、おおよその3型に分類可能であった。すなわち、

A型：2週以上の長期間持続する spasm で、二相性変化を示さず、SAH 発生直後から3～7日後まで漸次 spasm の増強がみられる型 (Fig. 3)。

B型：約1週間持続した後に弛緩する spasm で、明らかな二相性変化を示す型 (Fig. 4)。

C型：24時間以内に弛緩する spasm で、B型同様に二相性変化を示す場合もあるが、early spasm だけのものや、SAH 直後から spasm といえるほどの内腔狭細を示さないものなどを含んだ型 (Fig. 5)。

I～III群の実験例のうち1週間以上持続して観察できた36実験例を、上記の3型に分類し検討した (table 3)。その結果、クモ膜下腔へ大量の血液が注入され重篤なSAHと想定されるIII群には、A型の spasm が多く、中等度のSAHと想定されるII群にはB型が、軽度のSAHのI群にはC型が多く発生しており、これらの事実から、spasm の推移はSAH時の出血量によって左右されることが推察された。

Table 3. Relation between type of spasm and amount of subarachnoid blood

Category	N	Type A	Type B	Type C
Group I	10	0	3	7
Group II	14	1	11	2
Group III	12	8	4	0
Total	36	9	18	9

3. 髄液の血性度、およびクモ膜下腔の凝血塊の経時的推移

視交叉槽へ注入された自家血液は、脳底部の髄液槽から脳表部のクモ膜下腔へひろがり、凝血塊を形成した。この凝血塊のひろがる範囲と大きさは注入血液量に従ってほぼ決定されていたが、脳底動脈の上端部を占める脚間槽から橋腹側面にかけは常に厚い凝血塊が存在した。I～III群における血液注入24時間後の剖検脳には肉眼的に次の如き所見が認められた。すなわち、

I群：Willis 輪、および脳底動脈周囲、sylvius 裂などにびまん性に広がる薄い凝血塊がみられたが、脳円蓋部のクモ膜下腔には凝血塊を認めえなかった。

II群：脳底部髄液槽から側頭葉下面、sylvius 裂周辺に比較の厚い凝血塊がみられ、とくに脚間槽から橋槽には厚い凝血塊が存在し、脳底動脈上端部は凝血内

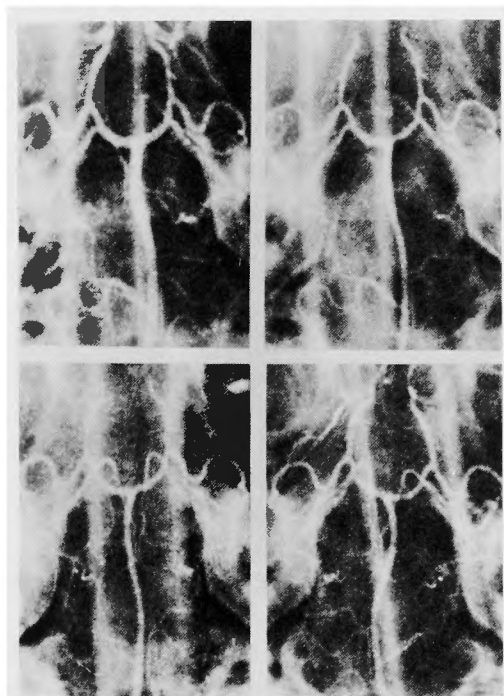


Fig. 3. Vertebral angiogram showing sequential changes of cerebral vasospasm to subarachnoid injection into the chiasmatic cistern of fresh autogenous blood. Type A. Upper left : control. Upper right : two hours after blood injection. Lower left : three days. Lower right : fourteen days.

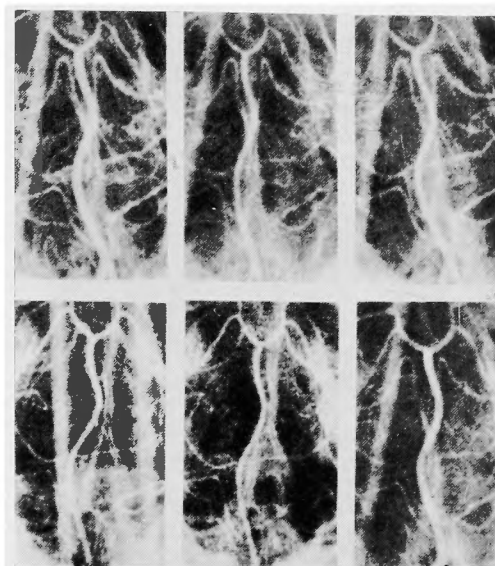


Fig. 4. Type B. Upper left : control. Upper center : thirty minutes after blood injection. Upper right : two hours. Lower left : six hours. Lower center : three days. Lower right : fourteen days.

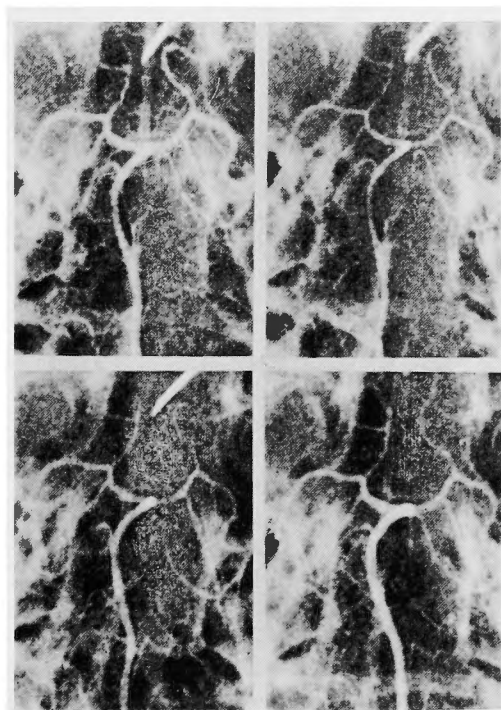


Fig. 5. Type C. Upper left : control. Upper right : fifteen minutes after blood injection. Lower left : two hours. Lower right : three days.

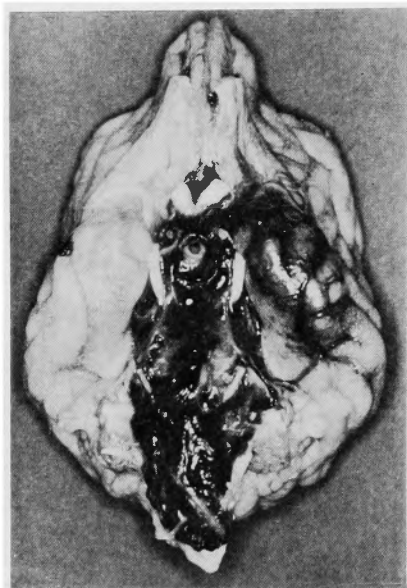


Fig. 6. Brain specimen showing diffuse recent subarachnoid hemorrhage. Animal was sacrificed twenty-four hours following subarachnoid injection of 5 ml of autogenous blood.

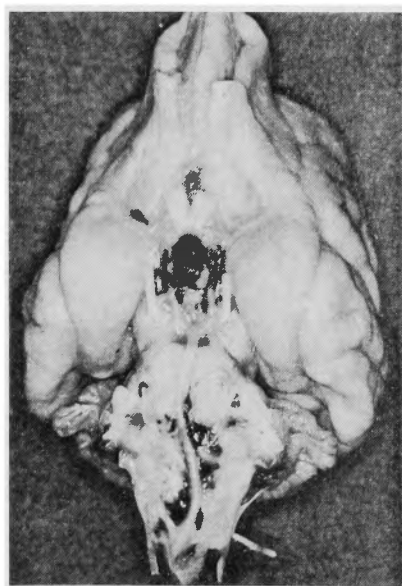


Fig. 7. Showing minimal blood clots surrounding basilar artery. Animal was sacrificed seven days after subarachnoid injection of 5 ml blood. Cerebrospinal fluid was water-like clear.

に埋没していた (Fig. 6).

Ⅲ群：中、および後頭蓋窩のクモ膜下腔に比較的厚い凝血塊がびまん性にみられ、その一部は硬膜下に存在した。また脳円蓋部のクモ膜下にも広汎に薄い凝血塊がみられた。さらに、Willis 輪後半部と脳底動脈は厚い凝血塊内に完全に埋没され、外表からその走行を確認することは不可能であった。

一方、Ⅰ～Ⅲ群における24時間後の髄液の外観は全て血性を呈しており、注入血液量に従って多少の差がみられた。その程度については、Ⅰ群で pinky, Ⅱ群で bloody, Ⅲ群で pure bloody との表現が適当であると考えられた。

さらに3日以後21日までの凝血塊と髄液血性度との推移については、table 4 に表示したごとく認められた。その結果、Ⅰ群の3日後、Ⅱ群の7日後 (Fig. 7), Ⅲ群の14日後ではほぼ同様の所見がみられ、この時期の髄液はほぼ水様化し、脳底動脈周囲の凝血塊は散存性になっていた。さらに凝血塊が脳底動脈周囲から消失するまでの期間をみると、Ⅰ群7日間、Ⅱ群14日間、Ⅲ群21日間であり、この時期にはいずれの群にみられた脳底動脈の内腔狭細にも回復傾向が出現していた。すなわち、髄液が水様化し、動脈周囲の凝血塊が消失するまでの期間と spasm の持続期間とは近似する傾向がみられ、なかでも中等度の SAH を想定したⅡ群の実験例にはこの傾向に合致するものが多数認められた。しかし、ⅠおよびⅢ群には必ずしも合致しない場合が少なくなく、Ⅰ群の半数以上では、血性髄液とクモ膜下腔の凝血塊が確認された SAH 1～3 日後においても、spasm の発生がみられず、Ⅲ群の約半数では、髄液が水様化し、凝血塊がほぼ消失した SAH 14～21 日後に、spasm が持続的に発生している場合があった。すなわち、spasm の発生には、血性髄液と凝血塊の存在より、むしろその程度と量が問題であることが示唆され、さらに、SAH 時にクモ膜下腔へ逸脱した血液成分以外に、関与する因子があることも示唆された。

4. 自家動脈血視交叉槽注入による serotonin, および $PG \cdot F_{2\alpha}$ の髄液内含有量とその推移

視交叉槽へ注入する前の動脈血液内の serotonin 含有量は、実験動物によって夫々異った値を示したが、 $0.14 \sim 0.48 \mu\text{g/ml}$ の範囲で、平均 $0.24 (\pm 0.11) \mu\text{g/ml}$ であった。この動脈血を視交叉槽内へ注入した後の髄液内の serotonin 含有量は、Table 5 に表示したごとく、測定時期に従ってかなりの変動がみられたが、注

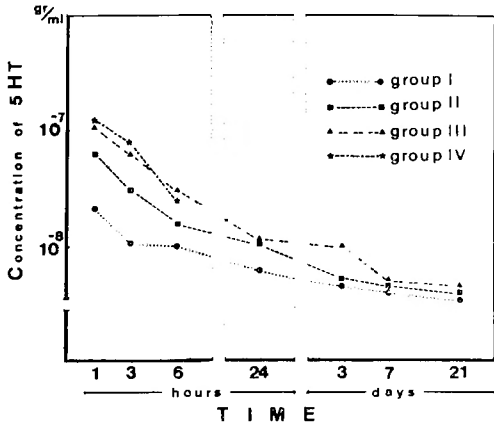


Fig. 8. Graph showing sequential changes of serotonin levels in cerebrospinal fluid to subarachnoid injection of fresh whole blood. Each point represents mean concentration in given series of dogs. Serotonin concentration in each group progressively decreased and found to be below $0.1 \mu\text{g/ml}$ within thirty minutes to three hours after subarachnoid injection of blood.

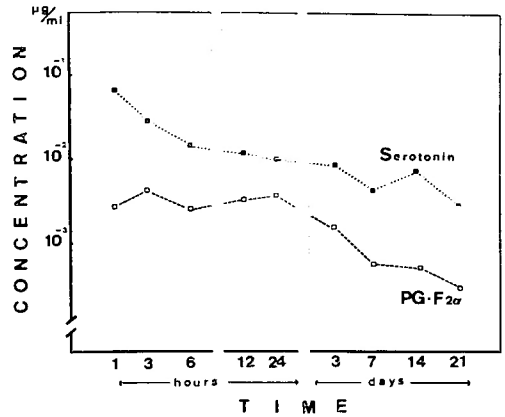


Fig. 9. Comparison of sequential changes of serotonin and prostaglandin $F_{2\alpha}$ levels in cerebrospinal fluid to subarachnoid injection of 5 ml autogenous blood. Both levels progressively decreased.

入した血液内含有量以上の値を示すものはなかった。また、注入血液量に従って高値となり、II～IV群では1時間値でほぼ $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以上の値を示した。経時的な推移では、それぞれ経過と共に減少傾向が目立ち、測定時期ごとの平均値から変動曲線を作製してみると (Fig. 8)。3時間後で半減し、24時間では約 $1/10$ まで減少し、3日以後ではほとんど測定限界と考えられる 7 ng/ml 以下になった。

一方、 $\text{PG} \cdot F_{2\alpha}$ の含有量は24時間以内でも $0.001 \sim 0.01 \mu\text{g/ml}$ の値であり、serotonin に比べて著しく低値であった。さらに3日以後には何れも $0.001 \mu\text{g/ml}$ 以下まで減少し、血液注入後の経過と共に減少する点では serotonin と類似の傾向がみられた (Fig. 9)。しかし、 $\text{PG} \cdot F_{2\alpha}$ に関しては、血小板内で合成され⁴⁰⁾、serotonin の存在で脳組織から髄液中に放出される¹⁴⁾と報告した研究もあり、血液注入後の髄液においても含有量の増加を期待したが、漸減する低値しか得られず、本実験の測定結果からは、血液注入後の血小板で合成され、また serotonin によって髄液内で増加したという根拠は得られなかった。

5. Serotonin, $\text{PG} \cdot F_{2\alpha}$ の投与による脳底動脈径の変化

視交叉槽へ投与した serotonin、および $\text{PG} \cdot F_{2\alpha}$ の濃度に対する脳血管撮影上での脳底動脈径の収縮程度を、投与前の動脈径との比較から変化率で表現し、さらに各々の投与濃度における変化率の平均値を求めて反応曲線として図示した (Fig. 10)。その結果、脳血管撮影上で脳底動脈に内腔狭細を起しうる最少有効濃

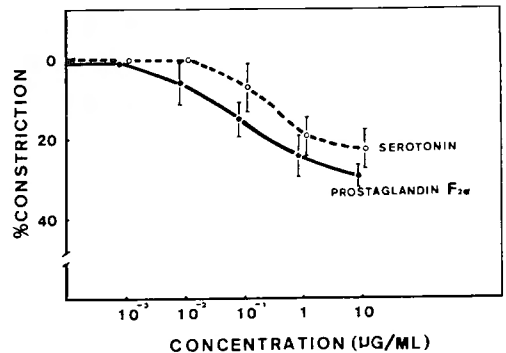


Fig. 10. Graph showing mean cumulative dose-response curves of basilar arteries of dogs for serotonin and prostaglandin $F_{2\alpha}$. Vessel diameters were measured from angiograms on the basilar artery following subarachnoid injection of serotonin and $\text{PG} \cdot F_{2\alpha}$. Number of dogs tested is as follows: Serotonin; 5, $\text{PG} \cdot F_{2\alpha}$; 5. Brackets=standard error of the mean.

Table 4. Sequential study of cerebrospinal fluid appearance and subarachnoid clots to subarachnoid injection of autogenous blood

Time after injection of blood	Group I		Group II		Group III	
	CSF	Subarachnoid clots	CSF	Subarachnoid clots	CSF	Subarachnoid clots
24 hr	pinky	+	bloody	+	pure bloody	+++
3 days	slightly xanthochromic	±	xanthochromic	+	bloody ~ xanthochromic	++
7	water-like	—	slightly xanthochromic	+~±	xanthochromic	++~+
14	water-like	—	water-like	—	slightly xanthochromic ~ water-like	+~-
21	water-like	—	water-like	—	water-like	(+)~-

subarachnoid clots in basal cisterns (+~± = slight, ++ = moderate, +++ = marked).

(+) = subdural clots.

Table 5. Sequential study of cerebrospinal fluid levels of serotonin to subarachnoid injection of autogenous blood

Category	Serotonin level in CSF (ng/ml)						
	1hr	3	6	24	3days	7	21
Group I	63.0	10.0	19.7	9.7	8.5	8.1	7>
	18.2	16.3	8.4	7>	7>	7>	7>
	12.0	—	11.6	7>	—	—	—
	38.8	—	—	—	—	—	—
	Mean	33.0	13.1	13.2	7>	7>	7>
Group II	82.4	50.7	21.0	18.7	11.8	9.4	8.5
	69.0	42.0	31.2	16.4	13.0	7>	7>
	93.6	51.6	21.4	11.7	7.6	7>	7>
	108.0	—	16.0	—	—	—	—
	41.2	—	—	—	—	—	—
Mean	80.8	48.1	22.4	15.6	10.8	7>	7>
Group III	96.0	82.0	95.0	13.9	7.0	8.0	7>
	145.0	36.5	34.5	10.6	8.2	7>	7>
	125.0	116.0	19.7	7.7	—	—	—
	Mean	122.0	78.1	49.7	10.7	7.6	7>
Group IV	171.0	110.0	19.5	—	—	—	—
	105.0	67.5	64.0	—	—	—	—
	192.0	—	—	—	—	—	—
	Mean	156.0	88.7	41.7	—	—	—

度は, serotonin. PG・F_{2a} 共に 0.1 μ g/ml であると考えられた. さらに, 両物質単独で, 本実験において spasm (+) と規定した30%以上たの内腔狭細を起すためには, 少なくとも 1 μ g/ml 以上の濃度が必要であ

ると考えられた. また, 両物質の比較では, PG・F_{2a} は serotonin に比べてやや強い収縮効果を示した. これらの結果をもとに血液注入後の両物質の髄液内含有量を検討してみると, I~IV群の何れの測定時期においても serotonin 含有量は 1 μ g/ml 以下であり, また PG・F_{2a} に関しても同様であることから, 本実験にみられた spasm の発生は両物質にのみ起因するものではないことが明確であった. しかし, II~III群における髄液内の serotonin は, 1時間値で0.1 μ g/ml 以上の含有量を示しており, 血液注入直後の spasm には成因の1つとして関与している可能性が考えられた. 一方, PG・F_{2a} は, 常に 0.1 μ g/ml より著しく低値であり, 成因としての可能性は疑問とせざるを得なかった.

IV. 考 察

SAH 後に発生する spasm については, その形状が複雑に動的に変化することが知られている²³⁾²⁴⁾²⁶⁾. しかし, spasm の経時的推移を詳細に観察することは, 臨床的には勿論のこと実験的にも数多くの難点があり, 必ずしも容易なことではない. また, この発生形状の成因には不明な点が少ない.

spasm の実験的観察には, Echlin⁹⁾ が報告して以来, 骨窓から露出した脳底動脈に対して, 自家血液, または各種の血管作働性物質を投与し, spasm の発生とその短期間の推移を直接的に観察する方法が広く用いられてきた. しかし, この方法には, 血管径の変化を連続的に詳細に観察できる利点はあるが, 長期間の

観察には適さず, spasm が単なる血管収縮とは異なり長期間持続し, その間に種々の形状変化を示すことを考慮すれば, spasm の発生機序を検討する実験方法としては必ずしも適当ではない. 一方, 1968年 Brawley²⁾ ら, Landau¹⁹⁾ ら, Simeone³²⁾ らは, 脳主幹動脈を破裂させる方法と脳底部のクモ膜下腔へ血液を注入する方法で SAH を作製し, spasm の発生とその推移を長期間観察した. 彼らの報告によれば, SAH 後に発生する spasm には, SAH 発症後 1 時間以内に弛緩する early spasm と, 3 時間以後に発生し約 1 週間持続する late spasm の二相性変化が起ること, この両者の spasm では発生機序が異なること, また late spasm は early spasm に比べて著明な内腔狭細を示し, SAH 3 日後で最も強度になることなどが示された. さらに, これらの実験で示された late spasm は臨床上で問題にされる, いわゆる spasm に相当することが推定された. その後も実験的に脳血管撮影で spasm の経時的推移を観察する方法は広く用いられており, 数多くの報告がみられるが, spasm の程度, 広がり, 発生頻度, 発生時期, 持続期間, 二相性変化などについては必ずしも意見の一致をみていない^{1), 17), 21), 32), 36), 43)}. spasm の発生形状に関するこれらの課題に対する検討は, 臨床的にも種々の角度からなされており, diffuse で, 内腔狭細の marked なものほど脳組織に乏血性病変を発生しやすく, 予後を不良にする原因の 1 つとして重視されている^{4), 23), 26), 31)}.

著者の実験にみられた spasm では全実験例の脳底動脈には diffuse な内腔狭細を認めたが, その程度は moderate のものがほとんどで, marked のものは 2 実験例でみられたにすぎない. また spasm と神経症状との関係を実験的にとらえることは困難で, とくに犬の場合には症状変化を満足に把握することは不可能に近かったが, 食餌の摂取, 活動性などを観察した限りでは, 注入血液量が多く, spasm の程度が強いものほど症状は重篤になり, 活動性が回復するまでの期間と spasm に回復傾向が認められるまでの期間との間には関連性があるようにも思われた.

spasm の程度と広がりについては, その発生原因が実験的に種々検討されているが, Landau¹⁹⁾ らは SAH 作製法のちがいから動脈破裂法と血液注入法で比較検討し, 動脈破裂法が血液注入法に比して marked spasm を多く発生することを明らかにし, spasm の程度を左右する因子として動脈破裂時の血管壁に対する直接的な外傷を重視し, クモ膜下腔の血腫量によ

って影響されないと述べた. また Simeone³²⁾ らも同様の事実を指摘したが, これらの報告では血腫量に関する検討は十分とは言えない. Echlin⁶⁾, Wilkins⁴³⁾ らは動脈破裂法によって作製した SAH の場合でも, spasm の広がりにはクモ膜下腔へ逸脱する血液の広がり一致することを指摘し, 鈴木³⁶⁾ は犬の大槽内への血液注入法で, 5 ml 以上の血液注入時には diffuse spasm が発生するが, 3 ml 以下の血液では発生しないことを観察し, 脳底部の動脈周囲に広がる血液量が不十分な場合には spasm を発生しにくいことを指摘した. すなわち, これらの報告からも SAH 時の spasm の発生形状には, クモ膜下腔へ逸脱した血液の広がりや血腫量が微妙に関係していることが推察されるが, 著者の実験においても, 注入血液量, および動脈周囲の凝血塊の量に従って spasm の程度や持続期間は異った態度を示し, SAH 時の出血量が spasm の発生形状に重要な因子として関与していることが予想された. すなわち, 大出血が広汎に起った SAH では diffuse で marked spasm を発生し, 小出血の場合には local で mild~moderate spasm が起るものと思われた.

spasm の二相性変化は実験的によく知られた事実であるが^{2), 17), 21)}, 臨床的には SAH 直後の spasm が観察されないことから疑問視されており⁴⁴⁾, さらに Wilkins⁴³⁾ らは, 実験的にも二相性変化が観察されなかったことを報告している. また, late spasm の発生時期については, SAH 2 時間以後に発生することが実験的に確認されているが, 臨床的には SAH 3~7 日後に発生するとの考えを示す報告もあり^{37), 41)}, 臨床と動物実験とでは発生時期にずれが認められている. このような差異は spasm の本質を複雑にさせ, 発生機序や治療法を検討する上でも困難な問題を提供している.

著者の実験では過半数に early spasm と late spasm の二相性変化を観察した. この場合の early spasm は血液注入直後より発生し, 持続時間は注入血液量が多いものほど明らかに長い傾向を示した. late spasm の開始時期は血液注入 2~6 時間であったが, 6 時間後には early spasm に比して強度の内腔狭細を呈するものが多くみられた. しかし, それ以後における血管径の変化は spasm の持続期間のちがいに関係し, 例えば 3 日以内に弛緩してしまう spasm では内腔狭細はこれ以上進展しないが, 1~2 週間持続する spasm では 1~3 日後まで内腔狭細は進行性に増強した. こ

のような変化は 2~5ml の血液注入時に多くみられ、10ml の血液注入時には内腔狭細が約 1 週間進行性に増強し、二相性変化を示さない場合が多くみられた。また 2 ml の血液注入時にもごく軽度の内腔狭細を示したので、明らかな二相性変化を示さない場合があった。すなわち、spasm は必ずしも二相性に变化するものではなく、spasm の形状変化を決定する因子として SAH 時の出血量との関係が注目された。

spasm の発生機序については、主に実験的に検討されており、early spasm の成因には、機械的刺激¹⁹⁾³²⁾³⁶⁾、交感神経を介する刺激¹⁰⁾²¹⁾、種々の血管作動性物質³⁰⁾³⁴⁾などが考えられ、late spasm には、clotlysis に伴って生ずる化学物質²⁾¹⁵⁾²⁰⁾と血管壁の器質的変化⁹⁾¹⁶⁾³⁹⁾⁴⁶⁾が注目されている。また、血管作動性物質のうち、serotonin¹⁾²⁸⁾、PG・F_{2α}³⁰⁾⁴⁵⁾、catecholamine²⁵⁾⁴⁵⁾には late spasm に対する作用をも予想されている。著者の実験では spasm の形状変化と髄液の血性度、および serotonin、PG・F_{2α}、動脈周囲の凝血塊などの推移を対比させて検討し、spasm の発生機序に関連した若干の知見をえた。すなわち、spasm の持続期間は、髄液の血性度、および動脈周囲の凝血塊とに相関して推移する場合が多かったが、たとえば 2 ml の血液注入時には、髄液が血性で、凝血塊が明らかに存在する時期でも、spasm といえるほどの内腔狭細を示さない場合があり、この事実からは、spasm は単に血液成分の存在のみで惹起されるものではなく、血液成分中の化学物質の量的な因子をも考慮すべきことを示唆していた。また 10ml の血液注入時には、髄液が水様で、凝血塊が消失した時期でも、spasm が持続的に発生していたことは late spasm の発生機序を考える上で興味深く、late spasm の持続は clotlysis に伴って生ずる化学物質のみでは十分な説明ができ難いように思われた。一方、髄液内の serotonin 含有量は、血液注入直後で動脈の内腔狭細を起しうる濃度以上であること、注入血液量に比例し、また early spasm の発生時期とほぼ一致して高濃度であること、early spasm の内腔狭細の程度とも相関を示すことなどから、serotonin は early spasm の原因物質として作用していることが容易に考えられた。しかし、血液注入直後の髄液内の serotonin 含有量と等量の serotonin を単独にクモ膜下腔へ投与しても、血液注入時ほどの内腔狭細が起らないことから、early spasm の成因に種々の因子が複合的に作用していることも否定しえなかった。また髄液内の serotonin 含有量は 3 時間で動脈の内腔狭

細を起しうる濃度以下に減少し、さらにその後も減少傾向のみを示すことから、late spasm の発生と持続に直接的に関与する可能性は少なく、関与するとなれば複雑な機構の中で関与しているものと思われた。

serotonin の阻害物質として、reserpine, antibiotics などが知られているが、桑山¹⁸⁾、Zebras⁴⁷⁾らがこれらの物質に着目し、処置犬と非処置犬において各々の血液の攣縮発生能を検討した報告は、本実験と対比すると甚だ興味深い。すなわち、桑山¹⁸⁾の報告によれば、reserpinin 処置血液注入後にみられる spasm は血液注入直後のみならず、2 日後の時点においても、非処置血液注入群に比して明らかに軽減していることから、serotonin を始めとする血液内血管作動性アミンには、いわゆる late spasm の発生にも関与している可能性を指摘し、その発生機序について serotonin、PG などが直接的に作用していることを示唆した。一方、著者の実験では、髄液内の serotonin が多い場合には、early spasm のみならず、late spasm にも強度の内腔狭細と持続時間の延長を認めたことは、桑山¹⁸⁾の実験結果を支持するものであった。しかし、この場合の serotonin はその後の経過で減少傾向のみが示され、late spasm に対する直接的な作用は疑問とされた。また PG・F_{2α} は血液注入直後より serotonin に比して著しく低値であり、経過と共に減少傾向を示したことから、SAH 時の spasm には関与しないものと思われた。さらに late spasm の発生機序を clotlysis に伴って生ずる化学物質のみでも十分な説明ができ難かったことなどを考慮すると、SAH 直後に髄液中に逸脱した serotonin が間接的に late spasm の発生に関与している可能性も考えられた。すなわち、SAH 直後の急性期に、serotonin によってもたらされた脳血管壁の損傷が、血管壁に感受性亢進などの機能的変化を、又は浮腫などの器質的変化を惹起させ、これらの変化が late spasm の発生に関与している可能性が考えられた。しかし、最近 Toda³⁸⁾らによって、SAH 1~7 日後で、late spasm を発生している脳底動脈の感受性は、serotonin, histamine, norepinephrine, K⁺ に対して明らかに低下していることが証明されており、堤³⁹⁾らによれば、SAH 2 時間以後の血管平滑筋には筋放電を全く認めなかったことが指摘され、SAH 後の脳血管には機能低下が起り、経過と共に機能崩壊へと進行することが考えられる。また、これらの事実は、従来 late spasm に対して薬剤の解除効果がほとんど期待されなかったこと

や³⁰⁾、最近注目されている SAH 後の血管壁にみられる器質的变化¹⁰⁾との関連において興味もたれる。

SAH 後の脳血管に組織学的変化が起ることは、1964年 Crompton⁴⁾の報告に記載されているが、その報告では血管壁の necrosis と前段階としての内膜細胞の膨化、内皮下組織への血液細胞の透過、血管壁全体に及ぶ浮腫性変化などが指摘された。その後、Fein⁹⁾らは実験的に SAH 後の動脈壁の組織学的変化を電顕で経時的に検討し、SAH 8時間以内ですでに平滑筋細胞の空胞化がみられ、2日以後には空胞変性が増強し、さらに1週間以後には spasm の部位に一致して血管壁の組織学的変化がみられることを報告した。Yasargil⁴⁶⁾は SAH 後の spasm を脳動脈壁の浮腫性変化による腔狭細と考えており、金¹⁶⁾らは、SAH 発症2週間以内の spasm は中膜筋細胞の収縮と、内膜血栓、水腫などの組織学的変化が組み合わされて発生したもので、2週間以後の spasm は器質化した血栓による腔狭細であると主張した。このように、近年 SAH 後の動脈壁に起る器質的变化は spasm とは関連で注目されてきている。

著者の実験でも10 ml の血液注入時に、髄液が水様になり、動脈周囲の凝血塊が消失した2～3週後で約半数の実験例に spasm がみられたことは、この時期では血液成分に由来する化学物質が髄液中からはほぼ消失していると考えられることから、動脈壁の器質的变化に起因する腔狭細の可能性を示すものと考えられた。また本実験の結果からは、SAH 発症時の出血量が spasm の発生とその後の形状変化を決定していることが強く示唆され、さらに SAH 急性期の spasm 発生には、クモ膜下腔へ逸脱した血液から遊離される化学物質、なかでも serotonin の直接作用と出血時におこる動脈壁の損傷などが関与する可能性も考えられた。これらの spasm 発生に関与する因子は SAH 時の出血量に従って強弱がきまり、さらにその強弱が SAH 急性期の spasm の程度、持続時間をほぼ決定していると推定され、例えば出血量が多い時には、出血直後の spasm の腔狭細は強度で長時間持続するため、動脈壁は hypoxia に陥入り、同時に serotonin の血管平滑筋に対する透過性亢進作用と相まって、動脈壁に浮腫を発生させることが、いわゆる late spasm の発生に関係あるものと思われた。さらに、この場合には clotlysis に伴って生ずる化学物質の量も多いので、spasm による腔狭細は

さらに増強され、動脈壁の浮腫も増強し、血管の反応性消失へと進行する。また動脈壁の内皮細胞の変化は、動脈の内腔狭細に伴う血流停滞と相まって、血栓形成を促す可能性も考えられる。しかし、このような動脈壁に不可逆性の変化をもたらすほどの spasm は必ずしも多くはなく、可逆性の状態で、又は動脈壁に修復能力が残されている時点で、髄液の水様化、および動脈周囲の郭清が起ることであろう。なぜなら、不可逆性の変化をもたらすほどの spasm には大量の出血が想定されるため、SAH 急性期にほとんどが死亡し、その経過を十分追求できない可能性が考えられるからである。一方、出血量が軽度であれば、SAH 急性期の spasm は中等度以下で、動脈壁の器質的变化も少ないため、血管の反応性も失なわれずに推移し、短期間で回復するものと推察される。すなわち、spasm の発生機序を単一の成因で説明することは不可能であり、出血に伴う動脈壁の損傷、血液に由来する血管作動性物質、動脈壁の浮腫性変化などが重複し合って、一連の脳動脈の内腔狭細を持続的に発生させるものと理解される。本実験でみられた種々な spasm の発生形状に対し、この仮説を用いれば、それぞれの発生機序を説明可能であった。また、spasm の治療には、SAH 早期にクモ膜下腔の血液成分を速やかに除去することと、動脈壁が不可逆性変化に陥る以前に予防措置を講ずることが必要となろう。

V. 結 語

1. 実験的に出血量の異なるクモ膜下出血を作製し、各々のモデルにおいて脳血管撮影上から spasm の発生形状を経時的に観察した。さらに、髄液の血性度、serotonin および $PG \cdot F_{2\alpha}$ 含有量、動脈周囲の凝血塊などの推移について検討した。

2. spasm の発生形状にはクモ膜下出血発症時の出血量が根本的に関与し、おおよ3型に分類できた。すなわち、軽度のクモ膜下出血では24時間以内(C型)、中等度の出血では1週間以内に(B型)それぞれ消退する spasm がみられたが、重篤な出血では2週間以上持続する(A型) spasm がみられた。

3. spasm の発生頻度はクモ膜下出血後の期間と出血量に従って異なり、重篤な出血で急性期のものほど高頻度に発生した。

4. spasm の広がり、程度、持続期間などは出血量に左右され、出血量が多く、クモ膜下腔へ大量の凝血塊が広汎に存在する時には、spasm は diffuse で、

marked なものが長期間持続した。しかし、髄液の血性度とは必ずしも相関を示さない場合が数多くみられた。

5. spasm の二相性変化は過半数にみられたが、クモ膜下出血時の spasm に必ずしも特長的な変化ではなく、中等度の出血で主に発現し、軽度又は重篤な出血では少ない傾向がみられた。

6. クモ膜下出血後における髄液内の serotonin 含有量は出血量に比例して高濃度となり、early spasm の時期にはほぼ一致して動脈の内腔狭細を起しうる濃度以上であった。しかし、その後は経過と共に漸減し、late spasm に対する直接的な作用はないものと考えられた。

7. $PG \cdot F_{2\alpha}$ に関しては、クモ膜下出血後の髄液内では何れも serotonin に比して著しく低濃度であり、spasm の発生および持続にはほとんど関与していないものと考えられた。

8. クモ膜下出血後にみられる spasm の種々な形状変化とクモ膜下腔の凝血塊の推移などから、spasm の発生機序には serotonin を中心とした血液由来の血管作動性物質と血管壁に生ずる器質的变化が重複し合って作用していることが推察された。

文 献

- 1) Allen GS, Henderson LM et al : Cerebral arterial spasm. Part 1-3. J Neurosurg 40 : 433-450, 1974.
- 2) Brawley BW, Strandness D et al : The biphasic response of cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 28 : 1-8, 1968.
- 3) Cox RH Jr and Perhach JL Jr : A sensitive, rapid and simple method for the simultaneous spectrophotofluorometric determinations of norepinephrine, dopamine, 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in discrete areas of brain. J Neurochem 20 : 1777-1780, 1973.
- 4) Crompton MR : The pathogenesis of cerebral infarction following the rupture of cerebral berry aneurysms. Brain 87 : 491-510, 1964.
- 5) Echlin FA : Vasospasm and focal cerebral ischemia. An experimental study. Arch Neurol Psychiat 47 : 77-96, 1942.
- 6) Echlin FA : Current concepts in the etiology and treatment of vasospasm. Clin Neurosurg 15 : 133-160, 1968.
- 7) Echlin F : Experimental vasospasm, acute and chronic, due to blood in the subarachnoid space. J Neurosurg 35 : 646-656, 1971.
- 8) Ecker A and Riemenschneider PA : Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries with special reference to saccular arterial spasm. J Neurosurg 8 : 660-667, 1951.
- 9) Fein JM, Flor WJ Cohan et al : Sequential changes of vascular ultrastructure in experimental cerebral vasospasm. Myonecrosis of subarachnoid arteries. J Neurosurg 41 : 49-58, 1974.
- 10) Flamm ES, Yasargil MG et al : Alteration of experimental cerebral vasospasm by adrenergic blockade. J Neurosurg 37 : 294-301, 1972.
- 11) Florey H : Microscopical observations on the circulation of the blood in the cerebral cortex. Brain 48 : 43-64, 1925.
- 12) Greitz T : Angiography in tuberculous meningitis. Acta Radiol 2 : 369-378, 1964.
- 13) 平田文雄, 稲川寿夫, 他 : Prostaglandin 測定法の進歩. 総合臨床 22 : 968-979, 1973.
- 14) Holmes SW : The spontaneous release of prostaglandins into the cerebral ventricles of the dog and the effect of external factors on this release. Br J Pharmacol 38 : 653-658, 1970.
- 15) Kapp J, Mahaley MJ et al : Cerebral arterial spasm. Part 1-3. J Neurosurg 29 : 331-356, 1968.
- 16) 金 弘, 水上公宏, 他 : いわゆる脳血管攣縮の病理学的研究. 神経外科 16 : 115-125, 1976.
- 17) Kuwayama A, Zervas NT et al : A model for experimental cerebral arterial spasm. Stroke 3 : 49-56, 1972.
- 18) 桑山明夫 : 脳血管攣縮と血管作動性アミン. 脳神経外科 3 : 1001-1007, 1975.
- 19) Landau B and Ransohoff J : Prolonged cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. Neurology 18 : 1056-1065, 1968.
- 20) 富岡 誠, 野中房弘, 他 : 脳血管攣縮の成因と治療に関する実験的, 臨床的研究. 神経外科 16 : 103-114, 1976.
- 21) Nagai H, Suzuki Y et al : Experimental cerebral vasospasm. Part 1. Factors contributing to early spasm. J Neurosurg 41 : 285-292, 1974.
- 22) Odom GL : Cerebral vasospasm. Clin Neurosurg 22 : 29-56, 1975.
- 23) 太田富雄, 川村純一郎, 他 : “いわゆる” 脳血管攣縮の形態学的分類——その予後との相関関係について——. 脳と神経 21 : 1019-1027, 1969.
- 24) 太田富雄, 長久雅博, 他 : 脳血管攣縮の研究——特に攣縮解離過程における二相性血管拡張現象について——. 脳と神経 24 : 427-435, 1972.
- 25) Peerless SJ and Kendall MJ : Experimental cerebral vasospasm, Whisnant, JP Sandok BA (eds.) : Cerebral Vascular Diseases, 9th Con-

- ference. New York Grune & Stratton 1974, pp. 49-58.
- 26) Pool JL and Potts DG : Aneurysms and arteriovenous anomalies of the brain ; Diagnosis and treatment. New York Hoeber, 1965.
- 27) Potter JM : Cerebral arterial spasm. *World Neurol* **2** : 576-588, 1961.
- 28) Raynor RB, McMurtry JG et al : Cerebrovascular effects of topically applied serotonin in the cat. *Neurology* **11** : 190-195, 1961.
- 29) Robertson EG : Cerebral lesions due to intracranial aneurysm. *Brain* **72** : 150-185, 1949.
- 30) Robertson JT : Cerebral arterial spasm : current concepts. *Clin Neurosurg* **21** : 100-106, 1973.
- 31) Schneck SA and Kricheff II : Intracranial aneurysm rupture, vasospasm, and infarction. *Arch Neurol* **11** : 668-681, 1964.
- 32) Simeone FA, Ryan KG et al : Prolonged experimental cerebral vasospasm. *J Neurosurg* **29** : 357-366, 1968.
- 33) Simeone FA and Trepper P : Cerebral vasospasm with infarction. *Stroke* **3** : 449-455, 1972.
- 34) Simeone FA and Vinall P : Mechanisms of contractile response of cerebral artery to externally-applied fresh blood. *J Neurosurg* **43** : 37-47, 1975.
- 35) Symon L : Vasospasm in aneurysm, in Mossy, J, Janeway R (eds.) : *Cerebral Vascular Diseases*, 7th Conference. New York Grune & Stratton 1971, pp 232-244.
- 36) 鈴木義昭 : 脳血管攣縮に関する実験的研究, 拡大脳血管撮影による観察. *脳と神経* **25** : 169-178, 1973.
- 37) 鈴木二郎, 堀重昭, 他 : 脳動脈瘤破裂後のいわゆる再発作について. *臨床神経学* **14** : 823-828, 1974.
- 38) Toda N, Ozaki T et al : Cerebrovascular sensitivity to vasoconstricting agents induced by subarachnoid hemorrhage and vasospasm in dogs. *J Neurosurg* **46** : 296-303, 1977.
- 39) 堤 博 : 脳動脈攣縮に関する実験的研究——第1報 脳動脈攣縮に伴う脳動脈壁平滑筋の筋放電について——*神経外科* **17** : 39-45, 1977.
- 40) Vane JR : Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* **231** : 232-235, 1971.
- 41) Wilkins RH, Alexander JA et al : Intracranial arterial spasm : a clinical analysis. *J Neurosurg* **29** : 121-134, 1968.
- 42) Wilkins RH and Odom GL : Intracranial arterial spasm associated with craniocerebral trauma. *J Neurosurg* **32** : 626-633, 1970.
- 43) Wilkins RH and Levitt P : Intracranial arterial spasm in the dog. A chronic experimental model. *J Neurosurg* **33** : 260-269, 1970.
- 44) Wilkins RH : Aneurysm rupture during angiography : Does acute vasospasm occur? *Surg Neurol* **5** : 299-303, 1976.
- 45) Wilson JL and Feild JR : The production of intracranial vascular spasm by hypothalamic extrac. *J Neurosurg* **40** : 473-479, 1974.
- 46) Yasargil MG : Structure and reaction of cerebral arteries, in Mayer JS, Reivich M, Lechner H, Eichhorn O (eds.) : *Research on the Cerebral Circulation*, Fourth International Salzburg Conference. Springfield III Charles C Thomas 1970, pp 275-278.
- 47) Zervas NT, Hori H et al : Experimental inhibition of serotonin by antibiotic prevention of cerebral vasospasm. *J Neurosurg* **4** : 59-62, 1974.